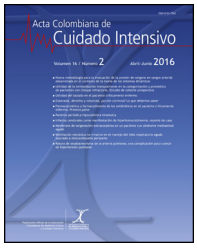
Acta Colombiana de Cuidado Intensivo xxx (xxxx) xxx–xxx

Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Acta Colombiana de Cuidado Intensivo

www.elsevier.es/acci



REVISIÓN

Resistencia a catecolaminas en el shock séptico: fisiopatología, biomarcadores y estrategias terapéuticas. Revisión crítica de la literatura

Esteban Armando Ochoa Robles[a,*] **y Carla Alexandra Luzón Durán**[b]

[a] *Unidad de Cuidados Intensivos, Centro de Investigación Clínica, Hospital Pablo Arturo Suárez, Quito, Ecuador*
[b] *Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Inglés, Quito, Ecuador*

Recibido el 19 de mayo de 2025; aceptado el 11 de agosto de 2025

PALABRAS CLAVE
Shock séptico;
Resistencia a catecolaminas;
Vasopresores no catecolaminérgicos;
Corticoesteroides

Resumen El shock séptico, particularmente cuando presenta resistencia a catecolaminas, sigue siendo un desafío significativo en la medicina crítica, asociado con altas tasas de mortalidad y complejidades en el manejo clínico. Este artículo explora en profundidad los mecanismos fisiopatológicos y las estrategias terapéuticas innovadoras para enfrentar esta condición. La resistencia a las catecolaminas se caracteriza por una respuesta vascular disminuida, influenciada por factores como la disfunción endotelial, alteraciones en la señalización receptorial adrenérgica y cambios inflamatorios sistémicos. Además, se discuten los biomarcadores emergentes que permiten un diagnóstico más preciso y una mejor estratificación del riesgo. Se evalúan terapias alternativas, incluyendo el uso de vasopresores no adrenérgicos como la vasopresina y la angiotensina II, junto con el potencial de los corticosteroides y nuevas modalidades como la hemoadsorción, la terapia de intercambio plasmático y la transfusión de plasma. Este análisis proporciona una perspectiva crítica sobre las opciones terapéuticas que pueden mejorar el manejo del shock séptico resistente a catecolaminas, resaltando la necesidad de un enfoque más personalizado y basado en la evidencia en la atención crítica.
© 2025 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

KEYWORDS
Septic shock;
Catecholamine resistance;
Non-catecholamine vasopressors;
Corticosteroids

Catecholamine resistance in septic shock: Pathophysiology, biomarkers, and therapeutic strategies. A critical literature review

Abstract Septic shock, particularly when it exhibits catecholamine resistance, continues to pose a significant challenge in critical care medicine, associated with high mortality rates and complexities in clinical management. This chapter delves deeply into the pathophysiological mechanisms and innovative therapeutic strategies to address this condition. Catecholamine

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: eochoarobles@hotmail.com (E.A. Ochoa Robles).

https://doi.org/10.1016/j.acci.2025.08.006
0122-7262/© 2025 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Cómo citar este artículo: E.A. Ochoa Robles and C.A. Luzón Durán, Resistencia a catecolaminas en el shock séptico: fisiopatología, biomarcadores y estrategias terapéuticas. Revisión crítica de la literatura, Acta Colombiana de Cuidado Intensivo, https://doi.org/10.1016/j.acci.2025.08.006

SHOUT
SHARE
IT

resistance is characterized by a diminished vascular response, influenced by factors such as endothelial dysfunction, alterations in adrenergic receptor signaling, and systemic inflammatory changes. Furthermore, emerging biomarkers that allow for more precise diagnosis and better risk stratification are discussed. Alternative therapies are evaluated, including the use of non-catecholamine vasopressors such as vasopressin and angiotensin II, along with the potential of corticosteroids and new modalities such as hemoadsorption, plasma exchange therapy and plasma transfusion. This analysis provides a critical perspective on therapeutic options that can enhance the management of septic shock resistant to catecholamines, highlighting the need for a more personalized and evidence-based approach in critical care.
© 2025 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

El shock séptico, una manifestación extrema de la sepsis, se caracteriza por una disfunción circulatoria y celular que amenaza la vida, llevando a un fracaso orgánico múltiple si no se trata de manera efectiva[1]. A pesar de los avances significativos en el manejo de la sepsis, el shock séptico resistente a catecolaminas sigue siendo una de las complicaciones más desafiantes, donde las estrategias terapéuticas convencionales frecuentemente fallan en revertir la hipotensión y mejorar la perfusión orgánica[2].

La resistencia a catecolaminas en el contexto del shock séptico es un fenómeno complejo y multifactorial que reduce drásticamente la efectividad de los vasopresores tradicionales. Este estado clínico no solo complica el manejo del shock séptico, sino que también está asociado con tasas incrementadas de mortalidad y morbilidad[3]. La identificación temprana de la resistencia a catecolaminas y la comprensión de sus mecanismos subyacentes son fundamentales para el desarrollo de intervenciones más efectivas y personalizadas.

Diversos factores contribuyen a la resistencia a catecolaminas, incluyendo alteraciones en la señalización adrenérgica, disfunción endotelial y cambios en las respuestas inflamatorias y metabólicas del cuerpo[4-6]. Estos mecanismos se entrelazan complejamente, haciendo que la restauración del tono vascular y la respuesta a los vasopresores sean particularmente desafiantes. Además, los biomarcadores emergentes han comenzado a esclarecer estos procesos, ofreciendo nuevas vías para el diagnóstico y la intervención[7].

En respuesta a estas complicaciones, se han desarrollado y evaluado diversas estrategias terapéuticas alternativas, incluyendo el uso de vasopresores no catecolamínicos, terapias de modulación endotelial y ajustes en el manejo de fluidos y corticosteroides. Cada opción ofrece ventajas potenciales, pero también plantea desafíos específicos en términos de eficacia, seguridad y coste[8].

El objetivo de este capítulo es profundizar en la comprensión del shock séptico resistente a catecolaminas, examinando sus causas, los mecanismos fisiopatológicos y evaluando las estrategias terapéuticas actuales. Al hacerlo, buscamos proporcionar a los especialistas en medicina intensiva las herramientas necesarias para manejar de manera más efectiva esta complicación grave, con el fin último de mejorar los resultados clínicos en esta población de pacientes críticamente enfermos.

Shock séptico resistente a catecolaminas

La fraseología «shock séptico resistente a catecolaminas», anteriormente llamado «shock séptico refractario» o «shock vasopléjico refractario», describe una situación clínica en la cual los pacientes afectados por shock séptico no muestran una respuesta satisfactoria a las catecolaminas. Estos compuestos, utilizados comúnmente como vasopresores, son esenciales para mantener la presión arterial media (PAM) en niveles óptimos. La resistencia se manifiesta por una respuesta vascular reducida a las catecolaminas, sin importar la cantidad de norepinefrina (NE) o epinefrina suministrada. En casos de shock séptico, este fenómeno puede observarse como un shock hiperdinámico continuo a pesar de una resucitación con fluidos adecuada y el empleo de altas dosis de agentes vasoactivos, usualmente NE en rangos de $\geq 0{,}2$ a $0{,}3\,\mu g/kg/min$ o la dosis correspondiente de epinefrina[2,8]. La resistencia a catecolaminas representa una problemática clínica significativa dentro del ámbito de la sepsis, destacándose por su vinculación con elevadas tasas de mortalidad y los retos asociados al manejo de la hipotensión severa, la cual no responde a los vasopresores tradicionales[6].

Perfiles de pacientes con alta vulnerabilidad al shock séptico resistente a catecolaminas

El shock séptico resistente a catecolaminas tiende a impactar especialmente a grupos de pacientes con ciertos perfiles clínicos específicos. De acuerdo con los estudios revisados, aquellos pacientes que exhiben un mayor grado de severidad de la enfermedad, evidenciado por puntuaciones altas en la escala de evaluación de falla orgánica secuencial (SOFA), tienen una mayor predisposición a desarrollar resistencia a

catecolaminas[9]. Asimismo, se ha observado que pacientes que sufren de disfunción renal o insuficiencia respiratoria son más susceptibles a esta condición. Esto es particularmente evidente en subgrupos específicos identificados en estudios que clasifican el shock séptico[10].

Los adultos mayores con sepsis y comorbilidades preexistentes, tales como la insuficiencia cardíaca, constituyen un grupo particularmente vulnerable. En estos individuos, el empleo de combinaciones de vasopresores, como NE junto con vasopresina, se ha asociado con un incremento en la mortalidad y el riesgo de complicaciones graves, incluyendo arritmias malignas. Estos resultados sugieren que la edad avanzada y las comorbilidades cardiovasculares pueden ser factores contribuyentes a la resistencia a catecolaminas en pacientes con shock séptico[3]. Además, existen otros grupos de pacientes que pueden estar afectados por esta condición:

- *Pacientes con lesión renal aguda* (LRA). En particular, los pacientes con LRA en etapa 3 enfrentan altas tasas de morbimortalidad. Un estudio destacó que el 63% de los pacientes con shock vasodilatado resistente a catecolaminas también presentaban LRA, y en este grupo la mortalidad resultó ser significativamente elevada[11].
- *Pacientes que requieren altas dosis de NE*. Los enfermos que requieren dosis iniciales de NE equivalentes a 40 μg/min o más al comenzar el tratamiento con vasopresina tienden a no responder a esta terapia, lo que refleja una gravedad más elevada de la condición[12].
- *Pacientes con cardiomiopatía*. Los pacientes en esta situación clínica a menudo necesitan agentes cardiotónicos adicionales, como dobutamina, milrinona o levosimendán, lo que indica una complejidad incrementada en el manejo del shock séptico resistente a catecolaminas[13].
- *Pacientes con niveles elevados de angiotensina II y sus receptores*. En muchos casos se detectan niveles elevados de angiotensina II y su receptor AT1, sugiriendo que estos podrían funcionar como biomarcadores para el shock resistente a catecolaminas. Además, la hidrocortisona, al reducir los niveles de angiotensina II, podría actuar como un agente corrector de la presión arterial en estos casos. Por lo tanto, la angiotensina II se presenta como un posible objetivo terapéutico en pacientes con resistencia a las catecolaminas[14].

Duración del shock séptico resistente a catecolaminas

La persistencia del shock séptico resistente a catecolaminas constituye un indicador pronóstico relevante, reflejando tanto la severidad inicial del cuadro como la eficacia de las intervenciones instauradas. En un estudio comparativo que evaluó la adición de vasopresina en fases tempranas frente a su introducción diferida, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo requerido para revertir el shock, con medias de 78,7 y 66,8 horas, respectivamente[15]. Sin embargo, la necesidad de NE durante más de seis horas, particularmente a dosis elevadas, se ha vinculado con una mayor mortalidad, lo que sugiere un curso más prolongado y refractario[16]. Este comportamiento se ve reforzado por la evidencia que asocia concentraciones elevadas de lactato y dosis iniciales altas de NE al momento de iniciar vasopresina con un incremento de la mortalidad hospitalaria, probablemente debido a la prolongación del estado de shock[17]. Aunque la introducción de vasopresina o de análogos no ha mostrado un impacto significativo en la mortalidad a 28 o 30 días, algunos ensayos han documentado una reversión hemodinámica más rápida, evidenciada en mejorías detectables a las seis horas de su administración[18,19].

Mecanismos fisiopatológicos de la resistencia a catecolaminas

El shock séptico resistente a catecolaminas representa un estado clínico intrincado, definido por una disfunción en la regulación de la vasoconstricción y vasodilatación en las células musculares lisas. Esta problemática puede estar condicionada por factores mecánicos y particulares del paciente, resultando en una resistencia a los vasopresores tradicionales[20]. Este fenómeno se debe a varios mecanismos fisiopatológicos interrelacionados.

- *Disfunción endotelial, inflamación y óxido nítrico*. La producción excesiva de óxido nítrico (ON) desempeña un papel crucial en la resistencia a catecolaminas. Durante la sepsis se activa la óxido nítrico sintasa inducible (ONSi), provocando un aumento en la producción de ON endotelial. Este agente no solo induce vasodilatación, sino que también forma peroxinitrito al reaccionar con el superóxido, un oxidante potente que puede inactivar las catecolaminas y disminuir su eficacia vasopresora. Aunque los inhibidores de la síntesis de ON pueden mejorar la presión arterial, su empleo ha sido vinculado con un incremento en la mortalidad. Por otro lado, la excesiva producción de citocinas inflamatorias propias de la fisiopatología de la sepsis contribuye a incrementar la resistencia a las catecolaminas e implica mayor dificultad en el manejo de esta entidad[4,5,21].
- *Sistema nervioso autónomo*. Durante el shock séptico, el sistema nervioso autónomo (SNA) también sufre alteraciones significativas. Esta disfunción del SNA se asocia con resultados clínicos adversos, y la restauración del control del SNA sobre el sistema cardiovascular emerge como un objetivo terapéutico relevante. En este contexto, se han investigado tratamientos potenciales, como los betabloqueadores y la estimulación vagal transcutánea[22].
- *Sistema renina-angiotensina*. En el shock séptico se observa una desregulación del sistema renina-angiotensina (SRA), contribuyendo significativamente a la vasoplejía. La reducida respuesta a la angiotensina II exógena puede estar vinculada con una activación aberrante del SRA, que a su vez induce una respuesta proinflamatoria. No obstante, se ha demostrado que la administración de angiotensina II es efectiva para incrementar la presión arterial en pacientes que presentan resistencia a las catecolaminas[6,14].
- *Insuficiencia adrenal y resistencia a catecolaminas*. La insuficiencia adrenal relativa, también conocida como insuficiencia de corticosteroides asociada a enfermedades críticas, desempeña un papel importante durante la sepsis. El estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial que se presentan en este contexto pueden resultar

en una producción insuficiente de corticosteroides, afectando adversamente la respuesta del organismo a los vasopresores[23].

- *Regulación a la baja de receptores adrenérgicos.* La desensibilización y la regulación a la baja de los receptores adrenérgicos son factores contribuyentes a la resistencia. La exposición prolongada a catecolaminas durante el shock séptico puede provocar la fosforilación de estos receptores, lo que reduce su capacidad de respuesta a las catecolaminas y puede llevar incluso a la taquifilaxia[24].
- *Impacto del polimorfismo del receptor adrenérgico β_2.* El haplotipo Cys19-Gly16-Gln27 del receptor adrenérgico β_2 (ADRB2) ha sido identificado como un factor genético vinculado a la resistencia a las catecolaminas en pacientes con sepsis y shock séptico. Según estudios de Nakada et al., los sujetos homocigotos para este haplotipo exhiben tasas elevadas de mortalidad y disfunción orgánica más grave[25]. Asimismo, estos individuos necesitan dosis incrementadas de NE para mantener una perfusión vascular adecuada, lo que refleja una respuesta vascular disminuida a las catecolaminas[26]. Investigaciones adicionales *in vitro* han relacionado este genotipo con una menor inhibición de la interleucina 6 inducida por NE en células inmunitarias activadas, sugiriendo que esta variante genética modifica la señalización adrenérgica y exacerba la respuesta inflamatoria y la hiporreactividad vascular durante la sepsis[25].

A nivel molecular, la resistencia adrenérgica es atribuible a cambios en la señalización de los receptores β_2. En condiciones normales, la activación de estos receptores por catecolaminas promueve la unión con las proteínas Gs, incrementando el AMP cíclico intracelular y activando la proteína quinasa A (PKA). Este mecanismo facilita la vasodilatación del músculo liso vascular y regula diversas funciones celulares. No obstante, la estimulación crónica de estos receptores inicia mecanismos de retroalimentación negativa que conducen a la fosforilación y la subsiguiente internalización y degradación del receptor. Durante la sepsis, la presencia de altas concentraciones de catecolaminas endógenas y mediadores inflamatorios resulta en una regulación a la baja de estos receptores en los tejidos objetivo, disminuyendo la eficacia de las catecolaminas exógenas y contribuyendo a la disfunción miocárdica y vascular típica en etapas avanzadas del shock séptico. Estos procesos pueden ser exacerbados por los polimorfismos genéticos en ADRB2, como en individuos homocigotos para Gly16, quienes experimentan una pérdida más rápida de la respuesta al estímulo catecolaminérgico debido a una desensibilización precoz de sus receptores[25,27,28].

La intervención terapéutica en pacientes con variantes del ADRB2 que predisponen a la resistencia a catecolaminas puede optimizarse significativamente mediante el uso de corticosteroides y vasopresores no catecolaminérgicos. La administración de hidrocortisona en dosis bajas durante episodios de shock séptico ha demostrado ser efectiva para reducir la mortalidad y la disfunción orgánica en individuos homocigotos para el haplotipo Gly16. Esto se atribuye a que los corticosteroides incrementan la expresión de los receptores adrenérgicos y mejoran la reactividad vascular, neutralizando así los efectos negativos del genotipo que provoca la resistencia a las catecolaminas[25].

Biomarcadores en la detección de resistencia a catecolaminas en sepsis

La identificación de biomarcadores específicos para esta condición es indispensable para mejorar el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de los pacientes críticos afectados.

Marcadores de daño endotelial

La resistencia a los vasopresores en sepsis se asocia con una disfunción endotelial generalizada. Conocida como endotelitis séptica o endoteliopatía por sepsis, esta condición implica la liberación masiva de ON y otros mediadores vasodilatadores, provocando vasoplejía y fuga capilar que reducen la eficacia de las catecolaminas. Aunque no hay una prueba de «cabecera» estándar para evaluar la disfunción endotelial, es posible medir ciertos biomarcadores endoteliales en investigaciones avanzadas. Por ejemplo, niveles elevados de angiopoyetina-2 (Ang-2), que antagoniza la vía Tie2 y aumenta la permeabilidad, se han observado incrementar progresivamente desde la sepsis hasta el shock séptico, y altos niveles de Ang-2 predicen de manera independiente una mayor mortalidad en casos de shock resistente a catecolaminas[29].

Adicionalmente, la disminución de angiopoyetina-1, el aumento de moléculas de adhesión soluble como sICAM-1 y sVCAM-1, o de factor de Von Willebrand, son indicativos de activación o deterioro endotelial[30]. La degradación del glucocálix, medible a través de niveles plasmáticos de sindecán-1 y heparán sulfato, refleja daño microvascular en el shock séptico y se ha convertido en otro objetivo terapéutico para el manejo del shock resistente a catecolaminas[31-33].

Biomarcadores potenciales

- *Angiotensina II y receptores AT1.* La angiotensina II y su receptor AT1 se han identificado como biomarcadores potenciales para el shock séptico resistente a catecolaminas. En pacientes resistentes a catecolaminas, los niveles de angiotensina II y AT1 son más altos en comparación con los que responden a catecolaminas[14].
- *Lactilación de histona H3K18.* Se ha sugerido la lactilación de la histona H3K18 (H3K18la) como un biomarcador viable para el diagnóstico y la predicción de la severidad del shock séptico. Los niveles de H3K18la son notablemente elevados en pacientes con shock séptico y muestran una correlación directa con la gravedad de la enfermedad, destacando su utilidad potencial como indicador de la severidad de la condición[34].
- *Genes Hub y expresión genética.* En cuanto a la expresión genética, se han identificado seis genes clave (CD177, CLEC5A, CYSTM1, MCEMP1, MMP8, y RGL4) como posibles marcadores diagnósticos para el shock séptico. Estos genes están implicados en vías de señalización fundamentales en la patogénesis del shock séptico, ofreciendo

Tabla 1 Potenciales biomarcadores para el diagnóstico y manejo del shock séptico resistente a catecolaminas

Biomarcador	Descripción	Implicaciones clínicas	Potencial uso terapéutico	Referencias
Angiotensina II y AT1	Elevación como indicativo de severidad en shock resistente	Predictor de mortalidad y resistencia a catecolaminas	Uso de angiotensina II para mejorar la presión arterial	[14]
Lactilación de histona H3K18 (H3K18la)	Marcador epigenético elevado en shock séptico	Correlaciona con la severidad del shock séptico	Diagnóstico y estratificación de la severidad	[34]
Genes Hub (CD177, CLEC5A, etc.)	Marcadores genéticos implicados en la patogénesis del shock séptico	Facilitan el diagnóstico precoz y la estratificación de riesgos	Identificación de dianas para intervenciones terapéuticas	[35]
Presepsina (sCD14-ST)	Biomarcador que aumenta tempranamente en la sepsis	Indicativo de disfunción microcirculatoria e inflamatoria	Evaluación del progreso de la sepsis y su severidad	[37]
Adrenomedulina (ADM)	Péptido vasodilatador que se eleva en la sepsis y el shock séptico	Asociado con vasodilatación y gravedad del estado séptico	Consideración para ajustes en el manejo de vasopresores	[38,39]
Biomarcadores de daño endotelial	Incluyen Ang-2, sICAM-1, sVCAM-1, sindecán-1 y factor de Von Willebrand	Indican deterioro endotelial y activación inflamatoria	Diagnóstico de disfunción endotelial y guía de intervención	[30,31]

Ang-2: angiopoyetina-2; sICAM-1: molécula de adhesión intercelular soluble-1; sVCAM-1: molécula de adhesión celular vascular soluble-1.

perspectivas prometedoras para el diagnóstico precoz y la estratificación de riesgos en pacientes afectados[35].

- *Vías de señalización y polimorfismos genéticos*. El shock séptico involucra múltiples vías de señalización, incluidas las relacionadas con los receptores tipo *toll*, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y las vías PI3K/AKT/mTOR, entre otras. Profundizar en el entendimiento de estas vías puede facilitar la identificación de objetivos terapéuticos para el desarrollo de nuevos tratamientos[36].
- *Presepsina*. Por otro lado, la presepsina (sCD14-ST, un fragmento soluble del receptor CD14) es un biomarcador emergente que aumenta tempranamente en la sepsis. Investigaciones indican que los niveles de presepsina son significativamente más altos en casos de shock séptico en comparación con la sepsis sin shock, y estos niveles se correlacionan con la disfunción orgánica y la mortalidad. Así, un nivel elevado de presepsina puede señalar una disfunción microcirculatoria e inflamatoria más severa, típica de la resistencia a las catecolaminas. Sin embargo, estos indicadores son inespecíficos para la resistencia a vasopresores *per se* y más bien reflejan la gravedad de la sepsis subyacente[37].
- *Adrenomedulina (ADM)*. La ADM, un péptido vasodilatador endógeno, también se perfila como un biomarcador potencial, dado que sus niveles aumentan significativamente en la sepsis y se asocian con la magnitud de la vasodilatación, la gravedad de la enfermedad y la mortalidad. Los niveles elevados de ADM o de su fragmento estable MR-proADM han sido vinculados con una hipotensión más severa; investigaciones han demostrado que las concentraciones plasmáticas de ADM son considerablemente mayores en pacientes que requieren vasopresores en comparación con aquellos que no los necesitan, y muestran una correlación robusta con la mortalidad a los 28 días[38,39].
- *Desafíos y direcciones futuras*. A pesar de los progresos en la identificación de biomarcadores, su implementación clínica aún enfrenta limitaciones. Es necesaria más investigación para validar estos biomarcadores a través de estudios clínicos y para desarrollar pruebas diagnósticas que puedan ser aplicadas efectivamente en la práctica médica[36]. Además, la integración de estos biomarcadores con herramientas diagnósticas avanzadas podría mejorar significativamente la precisión en la predicción de resultados y la personalización del tratamiento en pacientes con shock séptico resistente a catecolaminas[40].

Los principales biomarcadores descritos se resumen en la tabla 1.

Estrategias terapéuticas para el shock resistente a catecolaminas

Vasopresores no catecolaminérgicos

Frente a un paciente con shock séptico que no responde adecuadamente a altas dosis de NE, las guías actuales recomiendan adoptar una estrategia de reducción de catecolaminas, conocida como *catecholamine-sparing*, que consiste en la incorporación de vasopresores no adrenérgicos[41]. De acuerdo con la Campaña de Sobrevida

de la Sepsis (CSS) de 2021, se aconseja añadir vasopresina cuando la dosis de NE requerida sea $\geq$ 0,25-0,5 μg/kg/min en adultos, en vez de continuar incrementando la dosis de NE únicamente[42].

La vasopresina, una hormona antidiurética endógena, ejerce su efecto mediante la activación de los receptores V1 en el músculo liso, lo que produce vasoconstricción independiente de los receptores adrenérgicos. En situaciones de shock séptico es común observar niveles endógenos bajos de vasopresina debido a la depleción de reservas, por lo que su administración exógena puede ayudar a restaurar parcialmente el tono vascular. El uso de dosis bajas de vasopresina, entre 0,01 y 0,03 U/min y en ocasiones hasta 0,06 U/min, ha demostrado ser efectivo para aumentar la PAM restaurando la perfusión y, al mismo tiempo, permitir la reducción de las dosis de NE[43]. Los ensayos clínicos apoyan su aplicación como vasopresor secundario, y la evidencia indica que, como coadyuvante, la vasopresina puede disminuir la necesidad de NE y potencialmente mejorar la perfusión. Metaanálisis sugieren una reducción posible en la mortalidad cuando se utiliza vasopresina de manera adyuvante, con una reducción relativa del riesgo cercana al 0,91 (RR: 0,91; IC 95%: 0,83-0,99; p = 0,03). Por estas razones, su empleo está estandarizado en casos de shock séptico resistente a catecolaminas[43-45].

Otro vasopresor alternativo es la angiotensina II. Este potente vasoconstrictor endógeno, parte del sistema renina-angiotensina, se desarrolló como fármaco (aprobado en 2017) tras demostrarse su eficacia en el ensayo ATHOS-3[11]. En dicho ensayo, pacientes con shock vasopléjico refractario (término empleado en el estudio ATHOS-3 para referirse al shock séptico resistente a catecolaminas, NE $\geq$ 0,2 μg/kg/min) recibieron angiotensina II sintética logrando aumentos rápidos y sostenidos de la PAM comparado con placebo. Permitió alcanzar la meta de PAM en $\sim$70% de pacientes vs 23% con placebo (p < 0,001), cumpliendo el objetivo primario. Actualmente la angiotensina II se considera una terapia de rescate en shock resistente a catecolaminas, útil especialmente cuando hay dependencia extrema de NE o contraindicaciones a otras drogas. Las guías 2021 la mencionan como vasopresor no adrenérgico disponible (evidencia de muy baja calidad) pero sin recomendación formal por su costo y experiencia limitada[41].

En el tratamiento del shock vasodilatado resistente, el azul de metileno emerge como una opción viable. Este agente actúa inhibiendo la guanilato ciclasa soluble, bloqueando así la vasodilatación inducida por el ON/cGMP (guanosina monofosfato cíclico) y contrarrestando la vasoplejía. Aunque los estudios clínicos son limitados, se ha observado que el azul de metileno mejora la resistencia vascular sistémica y la PAM, lo que facilita la reducción de las dosis de vasopresores en casos de shock séptico refractario[46]. Una revisión sistemática de 15 estudios, que incluyó a 832 pacientes y fue publicada en 2022, reportó que la inclusión de azul de metileno junto con vasopresores redujo significativamente la mortalidad (OR: 0,54; IC 95%: 0,34-0,85; p = 0,008) en comparación con el placebo, especialmente cuando se administró en las etapas tempranas de la vasoplejía. Además, se notó una reducción significativa en los requerimientos de vasopresores[47].

Finalmente, la hidroxicobalamina, una forma de vitamina B12, ha surgido como un tratamiento de rescate prometedor para shocks vasopléjicos resistentes a catecolaminas. Al igual que el azul de metileno, inhibe la vasodilatación inducida por ON, contribuyendo al aumento de la presión arterial en situaciones de shock vasodilatado. Aunque comparte mecanismos similares con otros agentes, la hidroxicobalamina puede ser preferida debido a su perfil de seguridad y eficacia. Un metaanálisis indicó que la hidroxicobalamina eleva la PAM a la hora de su administración con mayor eficacia que el azul de metileno (diferencia media: 7,80 mmHg; IC 95%: 2,63-12,98). No se observaron diferencias significativas en el cambio de la PAM a 1 hora respecto al valor basal (diferencia media: −4,57 mmHg; IC 95%: −16,05 a 6,91) ni en la dosis de vasopresores (diferencia media: −0,03; IC 95%: −0,12 a 0,06) entre ambos fármacos[48]. A pesar de estos hallazgos alentadores, la evidencia que apoya el uso de hidroxicobalamina en shock resistente a catecolaminas es limitada y se basa principalmente en informes de casos y series de casos. Se requieren estudios clínicos aleatorizados adicionales para confirmar su efectividad, determinar las dosis óptimas y establecer protocolos de tratamiento estandarizados[13,49].

Rol de los corticosteroides. En el manejo del shock séptico resistente a catecolaminas, los glucocorticoides a dosis bajas han sido consolidados como terapia adyuvante. Se recomienda el uso de hidrocortisona intravenosa (200 mg/día) para pacientes que siguen inestables a pesar del soporte con fluidos y vasopresores, con el fin de mitigar la resistencia vascular y abordar una potencial insuficiencia suprarrenal relativa[42]. Se sugiere iniciar con hidrocortisona (50 mg IV cada 6 horas o mediante infusión continua) junto o sin fludrocortisona, particularmente cuando el paciente requiere dosis de NE de aproximadamente 0,25 μg/kg/min o superior. Los corticosteroides ejercen efectos tanto genómicos como no genómicos. Sin embargo, son los efectos no genómicos los que desempeñan un papel fundamental en el restablecimiento de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos α1 y en la mejora de la respuesta vasopresora. Estos cambios pueden manifestarse en un lapso de minutos a horas, evidenciados por el aumento en la PAM y la resistencia vascular sistémica. Además, los corticosteroides reducen la producción de ON y de citocinas vasodilatadoras, lo que facilita la reversión de la vasoplejía. En vista de estos beneficios, se recomienda considerar la administración de corticosteroides incluso a dosis reducidas de NE o simultáneamente con el inicio de su administración[14,42,50].

Terapias alternativas

- *Hemoadsorción.* La evidencia clínica reciente sobre hemoadsorción en shock séptico resistente a catecolaminas es contradictoria. Varios estudios observacionales sugieren posibles beneficios en supervivencia y estabilización hemodinámica, pero los ensayos aleatorizados no han confirmado ventajas claras. Un metaanálisis de 2022 enfocado en ensayos controlados encontró incluso mayor mortalidad con hemoadsorción (RR: 1,24; IC 95%: 1,04-1,49; p = 0,02)[51]. De modo similar, una revisión sistemática de 2023 no halló reducción significativa de la mortalidad a 28 días con CytoSorb (OR: 0,95; IC 95%: 0,58-1,56; p = 0,85)[52]. En contraste, un metaanálisis más reciente (2025), que incluyó estudios observacionales, sugirió una

mejoría en la supervivencia a corto plazo, con menor mortalidad hospitalaria (OR: ≈0,64; ≈36% de reducción) y mortalidad a 28-30 días (OR: ≈0,46; IC 95%: 0,28-0,78; p = 0,003)[53]. Este efecto favorable debe interpretarse con cautela debido a la heterogeneidad metodológica y al limitado rigor de muchos estudios incluidos.

En cuanto a reversión del shock, algunos datos señalan una mejora hemodinámica con la hemoadsorción. Por ejemplo, se han observado reducciones en los requerimientos de vasopresores en pacientes tratados con CytoSorb frente al manejo estándar[53]. No obstante, otros análisis no muestran diferencia en la recuperación de la función orgánica o la gravedad final del paciente. De hecho, no se apreciaron cambios significativos en la puntuación SOFA final ni en la estancia en UCI al comparar con cuidados estándar[52]. La hemoadsorción sí logra depurar mediadores inflamatorios (reducciones de interleucina 6 circulante), pero esto no se ha traducido consistentemente en mejoría clínica[52,53].

Por otro lado, esta terapia ha demostrado potencial para reducir el balance de fluidos y la necesidad de vasopresores en pacientes con shock séptico. Un análisis retrospectivo sugiere que esta terapia podría beneficiar la integridad endotelial, indicando una mejora en la función de la barrera vascular en condiciones sépticas y, consecuentemente, una disminución en la resistencia a catecolaminas[54]. En términos de seguridad, los dispositivos de hemoadsorción han mostrado un perfil aceptable, sin incremento claro de eventos adversos atribuibles al filtro; sin embargo, debido a la baja certeza global de la evidencia, las guías actuales no recomiendan su uso rutinario en sepsis o shock séptico fuera de protocolos de investigación[51].

- *Intercambio terapéutico de plasma* (ITP). El ITP ha emergido en la última década como una terapia de rescate potencial en el shock séptico resistente a catecolaminas, respaldada por evidencia clínica creciente. Su mecanismo de acción combina la eliminación de mediadores proinflamatorios y tóxicos, como citocinas y endotoxinas, con la reposición de componentes plasmáticos protectores (proteínas de unión, factores anticoagulantes y moduladores endoteliales), lo que podría contribuir a la estabilización hemodinámica y la recuperación funcional[55]. Esta terapia ha mostrado mejoras en la supervivencia a 28 días en pacientes con shock séptico resistente a catecolaminas y fallo multiorgánico. Aquellos tratados con ITP experimentaron mejoras en la disfunción orgánica y el manejo de fluidos, aunque esto conllevó estancias hospitalarias más prolongadas[56].

Desde el punto de vista fisiopatológico, el ITP permite la depuración de citocinas proinflamatorias y mediadores de daño endotelial, al tiempo que repone proteínas plasmáticas con funciones protectoras, como antitrombina o ADAMTS13, mecanismos que podrían sustentar la mejoría observada en parámetros clínicos y bioquímicos. Se han descrito, además, descensos más rápidos del lactato y una corrección más temprana de alteraciones hematológicas en pacientes sometidos a esta terapia; sin embargo, la mayoría de estos hallazgos provienen de series no controladas[55].

Una revisión sistemática de 2024 que incluyó 5 ensayos clínicos aleatorizados y 15 cohortes emparejadas por puntaje de propensión (n = 937) mostró que la adición de ITP al tratamiento estándar redujo de forma significativa la mortalidad a corto plazo (RR: 0,59; IC 95%: 0,47-0,74), con heterogeneidad mínima (I^2 = 3%)[55]. En este análisis, la mortalidad de los pacientes tratados con ITP representó aproximadamente el 59% de la observada en el grupo control. La síntesis cualitativa de los estudios incluidos reportó, además, una recuperación clínica y de laboratorio más rápida, sugiriendo beneficios en la reversión del shock y la resolución de la disfunción orgánica[55]. Estos hallazgos son coherentes con series clínicas previas en pacientes con shock séptico refractario (denominación utilizada en dichos estudios para lo que actualmente se describe como shock séptico resistente a catecolaminas), donde el ITP se asoció con mayor probabilidad de estabilización hemodinámica y recuperación multiorgánica[57].

De manera complementaria, un metaanálisis en red de 2023 que comparó múltiples modalidades de purificación sanguínea identificó al ITP como una de las intervenciones con menor riesgo de mortalidad, con un RR de 0,61 (IC 95%: 0,42-0,91) frente al tratamiento estándar. No obstante, a pesar de que los resultados clínicos recientes son alentadores, con menor mortalidad y, potencialmente, una reversión más rápida del shock, la interpretación debe ser cautelosa[55,58]. Gran parte de la evidencia procede de estudios observacionales o ensayos de tamaño reducido, lo que sitúa su grado de certeza en niveles bajos. Revisiones previas han reportado resultados inconsistentes y, en consecuencia, las guías vigentes (ASFA 2023, Campaña de Sobrevida de la Sepsis) solo contemplan la plasmaféresis en el contexto de sepsis como una intervención individualizada o de rescate, y no como parte del manejo rutinario[55].

En cuanto a seguridad, el ITP comparte los riesgos inherentes a la transfusión de plasma, como alteraciones de la coagulación, sangrado o reacciones alérgicas, y exige un control estricto del balance hídrico. Si bien en los estudios recientes no se ha observado un incremento significativo de eventos adversos graves frente al tratamiento convencional, deben considerarse complicaciones potenciales, como la sobrecarga circulatoria asociada a transfusión (TACO, incidencia aproximada del 1-5% en pacientes críticos) y la lesión pulmonar aguda post-transfusión (TRALI, < 1% en población general, aunque hasta el 5-8% en pacientes de UCI)[57].

En síntesis, el ITP muestra indicios de mejorar la supervivencia y favorecer la resolución temprana del shock séptico resistente a catecolaminas. Sin embargo, se requieren ensayos clínicos controlados, de mayor tamaño y calidad metodológica, que permitan definir con precisión su indicación, los criterios de selección y el perfil beneficio-riesgo antes de recomendar su incorporación sistemática al tratamiento del shock séptico[55].

- *Transfusión de plasma.* El uso de plasma fresco congelado (PFC) en el shock séptico podría aportar beneficios adicionales a la reposición de factores de coagulación, al preservar la integridad endotelial y la función de barrera vascular. En modelos *in vitro* con células endoteliales microvasculares pulmonares humanas estimuladas con lipopolisacárido (LPS), el PFC elevó los niveles

intracelulares de AMP cíclico, redujo la expresión de mediadores proinflamatorios y proadhesivos y restauró la cohesión intercelular. En pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor su transfusión se asoció con menores niveles séricos de Syndecan-1, marcador de daño endotelial. Sin embargo, en presencia de LPS también incrementó la translocación de factor nuclear kappa B (NF-κB) y la adhesión de monocitos, sugiriendo un efecto dual cuya relevancia clínica en sepsis requiere mayor investigación[59,60].

La evidencia clínica en humanos es aún limitada y no muestra beneficios contundentes. Un análisis retrospectivo (2015-2020, UCI quirúrgica, n = 261) comparó pacientes con shock séptico que recibieron plasma temprano (primeras 48 horas) vs. aquellos sin transfusión de plasma. Los resultados no mostraron mejoría en la mortalidad ni en la reversión del shock con el uso de plasma: la mortalidad a 30 días fue similar entre grupos (tras ajustar por severidad), y no hubo diferencias en la necesidad de líquidos o vasopresores, niveles de lactato, duración de la estancia en UCI ni días con ventilación mecánica. Inicialmente se observó una tendencia a mayor mortalidad en el grupo con plasma, pero no significativa tras ajuste (mortalidad a 90 días 55,4% vs 43,5%; p = 0,061). En conjunto, no se evidenció beneficio ni perjuicio significativo atribuible a la transfusión de plasma en la fase aguda del shock séptico[61]. Datos prospectivos recientes confirman estos hallazgos. En un ensayo clínico piloto fase IIa realizado en Dinamarca (2017-2019) se aleatorizaron 44 pacientes con shock séptico a resucitación inicial con plasma solvente/detergente (OctaplasLG®) versus solución cristaloide. Este estudio demostró que la administración de plasma es factible y segura en pacientes sépticos graves, pero no produjo mejoras en marcadores de función endotelial ni perfusión microvascular con respecto a cristaloides[61]. A las 24 horas, la mayoría de los biomarcadores de daño endotelial e inflamación no evidenció diferencias entre los grupos, y la perfusión capilar sublingual se mantuvo comparable. Asimismo, no se observó indicio alguno de mejoría en la disfunción orgánica temprana ni reducción en los requerimientos de vasopresores, dentro de las limitaciones impuestas por el reducido tamaño muestral. En cuanto a los desenlaces clínicos duros, el ensayo no demostró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a 28 o 90 días[61]. Más allá de consideraciones teóricas (protección del endotelio/glucocálix)[60], su uso con fines de resucitación se ve limitado por la falta de eficacia comprobada y por los riesgos transfusionales. Estos incluyen reacciones adversas potencialmente graves ya comentadas: TACO, TRALI, inmunomodulación relacionada a transfusiones (TRIM), además de la posibilidad de infecciones transmitidas por plasma[57].

En conclusión, la terapia con plasma en el shock séptico resistente a catecolaminas no ha evidenciado, en la literatura reciente, un beneficio clínico global, por lo que su utilización continúa limitada a indicaciones tradicionales, como la corrección de coagulopatías significativas, mientras se investiga su papel en contextos seleccionados. Pese a eso, estudios experimentales y clínicos sugieren que la transfusión de plasma podría ejercer un efecto protector sobre la integridad endotelial, favoreciendo la preservación de la cohesión celular y la función de la barrera vascular. Aunque no se han constatado mejoras significativas en la perfusión microvascular ni en la mayoría de los biomarcadores de activación endotelial, los hallazgos apuntan a un impacto potencialmente beneficioso sobre la homeostasis vascular, lo que justifica la necesidad de ensayos controlados que confirmen estos resultados preliminares[60,62,63].

- *Uso de beta-bloqueadores*. La evidencia sugiere un posible beneficio de los beta-bloqueadores, especialmente en el contexto de shock séptico resistente a catecolaminas sobre la supervivencia a corto plazo. En un estudio observacional con 12.360 pacientes, tras aplicar emparejamiento por puntaje de propensión, el uso de beta-bloqueadores se asoció con menor mortalidad a 28 días (HR: 0,78; IC 95%: 0,72-0,84) y a 90 días (HR: 0,84; IC 95%: 0,79-0,90). El beneficio fue más evidente con los beta-bloqueadores de acción prolongada, que mostraron una reducción en la mortalidad a 28 días (HR 0,76; IC 95%: 0,70-0,82) y a 90 días (HR: 0,77; IC 95%: 0,72-0,83), sin efecto significativo con los de acción corta[64].

Un metaanálisis de nueve ensayos clínicos aleatorizados (n = 1.121) encontró que el uso de beta-bloqueadores se asoció con una reducción global de la mortalidad intrahospitalaria a 28 días (OR: 0,57; IC 95%: 0,34-0,98; $I^2 = 56\%$). Este efecto fue significativo en el subgrupo tratado con esmolol (OR: 0,47; IC 95%: 0,26-0,82; $I^2 = 32\%$), pero no en el subgrupo con landiolol (OR: 0,98; IC 95%: 0,00-1.284,5; $I^2 = 72\%$). Además, el tratamiento se asoció con una disminución significativa de la frecuencia cardíaca y de los niveles de lactato, así como con un incremento en el índice de volumen sistólico[65,66].

En el manejo del shock séptico es indispensable regular la frecuencia cardíaca sin alterar la estabilidad hemodinámica, particularmente en casos de taquicardia persistente. Investigaciones recientes han evaluado la utilidad de landiolol, un beta-bloqueador de acción ultracorta, demostrando su eficiencia y su seguridad para este propósito. Un estudio multicéntrico realizado en Europa reveló que landiolol no solo logra efectivamente el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con shock séptico, sino que también lo consigue sin incrementar la dependencia de vasopresores[65].

Esta habilidad para manejar la taquicardia sin aumentar la necesidad de soporte vasopresor resalta su utilidad como un tratamiento adicional significativo en pacientes en estado crítico. Aun así, a pesar de ser eficaz en la regulación de la frecuencia cardíaca, no se detectaron mejoras significativas en el uso de vasopresores ni en la estabilidad hemodinámica global. Esta discrepancia destaca la intrincada naturaleza del shock séptico y sugiere que, aunque landiolol es beneficioso para ciertos aspectos hemodinámicos, su implementación requiere una vigilancia rigurosa y debe integrarse en un esquema de tratamiento más comprensivo que tenga en cuenta las condiciones específicas del paciente y la evolución de la enfermedad[65,67].

- *Dexmedetomidina y sepsis*. La dexmedetomidina, un agonista α_2, conocida por sus propiedades inmunomoduladoras, atenúa la respuesta inflamatoria excesiva en la sepsis. Investigaciones recientes han vinculado su

aplicación con una notable reducción en las citocinas proinflamatorias como interleucina 1β, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral α en pacientes sépticos[68]. Además, se ha reportado una disminución en los mediadores inflamatorios de fase aguda, como la proteína C reactiva, en pacientes con shock séptico sedados con dexmedetomidina[69]. Estos efectos contribuyen a reequilibrar el sistema inmunológico y preservar la función endotelial. Desde el punto de vista hemodinámico, la acción simpaticolítica de la dexmedetomidina reduce tanto la frecuencia cardíaca como el tono adrenérgico sin comprometer la estabilidad circulatoria. Los ensayos clínicos no han mostrado diferencias significativas en la presión arterial o en las dosis necesarias de vasopresores entre la sedación con dexmedetomidina y los sedantes convencionales, manteniendo los parámetros hemodinámicos y de perfusión dentro de rangos comparables al cuidado estándar[68].

Además, se propone que la dexmedetomidina podría contrarrestar la resistencia a catecolaminas en el shock séptico mediante la reducción de la descarga simpática, mejorando la reactividad vascular a los vasopresores y reduciendo la necesidad de catecolaminas exógenas. Los datos experimentales apoyan esta teoría, mostrando que los agonistas α_2 centrales incrementan la sensibilidad a los vasopresores y disminuyen la dosis requerida de NE/epinefrina en estados sépticos[70].

En coherencia, el ensayo clínico aleatorizado DecatSepsis (2024), que incluyó 90 pacientes con shock séptico, evaluó la eficacia de la dexmedetomidina en la reducción del uso de catecolaminas. El tratamiento se asoció con una menor necesidad de epinefrina de rescate y mostró una tendencia no significativa hacia menor mortalidad hospitalaria (RR: 0,68; IC 95%: 0,43−-1,07; p = 0,091). Asimismo, se observó una reducción relativa del riesgo de epinefrina de emergencia del 60% (IC 95%: 0,06-0,93; p = 0,025) y una menor incidencia de fibrilación auricular persistente (RR: 0,47; IC 95%: 0,21-0,99; p = 0,05). Entre los indicadores clínicos, destacó una disminución en la puntuación APACHE II a las 72 horas y en la concentración media de proteína C reactiva, lo que indica una menor lesión orgánica y atenuación de la respuesta inflamatoria sistémica. Aunque las diferencias en supervivencia no alcanzaron significación estadística, probablemente por el tamaño muestral limitado, los hallazgos podrían respaldar el potencial beneficio de la reducción del uso de catecolaminas en el manejo de la sepsis[69].

Dos metaanálisis recientes evaluaron la dexmedetomidina en pacientes con shock séptico o sepsis grave. El primero, con cinco ensayos clínicos (n = 1.121), mostró una reducción en la puntuación SOFA (diferencia media: −0,99; IC 95%: −1,14 a −0,84) y en la duración de la ventilación mecánica (diferencia media: −0,90 días; IC 95% −1,27 a −0,54), sin diferencias significativas en la mortalidad a 28 días (OR: 0,79; IC 95%: 0,38-1,66), mortalidad hospitalaria o estancia en UCI. El segundo, que incluyó nueve estudios (n = 1.134), tampoco encontró diferencias en mortalidad (RR: 0,97; IC 95%: 0,82-1,13), estancia en UCI, incidencia ni días libres de delirium, pero sí reportó una reducción en la duración de la ventilación mecánica (diferencia media −0,53 días; IC 95%: −0,85 a −0,21) y en marcadores inflamatorios como TNF-α e interleucina 1β[71,72].

Por último, en el ensayo ADRESS, un estudio piloto aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo llevado a cabo en cinco UCI en Francia, se investigaron los efectos de la dexmedetomidina en pacientes con shock séptico que eran resistentes a las catecolaminas. Este estudio incluyó a pacientes que necesitaban altas dosis de NE y soporte de ventilación mecánica invasiva. Se planteó como hipótesis que la dexmedetomidina podría atenuar la hiperactivación simpática y mejorar la sensibilidad a los vasopresores. Contrariamente a lo esperado, los hallazgos mostraron que no existían diferencias estadísticamente significativas en la reducción de las dosis acumuladas de NE, obteniéndose un valor p = 0,62. De manera significativa, la mortalidad aumentó en el grupo que recibió dexmedetomidina, presentando un riesgo relativo de mortalidad de 1,2 (IC 95%: 1,05-1,37; p = 0,008), situación que condujo a una terminación anticipada del estudio[73].

Estos resultados destacan la importancia de la cautela al integrar nuevas modalidades terapéuticas en el entorno clínico y enfatizan la necesidad de llevar a cabo estudios más exhaustivos. Esto es esencial para determinar intervenciones que sean tanto efectivas como seguras en el manejo de la resistencia a catecolaminas en pacientes afectados por shock séptico[73].

Para un resumen de las principales terapias evaluadas, véase tabla 2.

Como complemento visual, en la figura 1 se presenta un esquema integrador que resume los principales mecanismos fisiopatológicos y las estrategias terapéuticas abordadas en el manejo del shock séptico resistente a catecolaminas. Este diagrama busca facilitar la comprensión global del fenómeno, sirviendo como herramienta de síntesis para la aplicación clínica y la toma de decisiones.

Perspectivas futuras

La resistencia a catecolaminas en el shock séptico requiere criterios diagnósticos uniformes y biomarcadores validados que permitan su detección temprana y la estratificación del riesgo. La evidencia sobre terapias avanzadas, como hemoadsorción, intercambio terapéutico de plasma o transfusión de plasma, sigue siendo limitada y heterogénea, lo que demanda ensayos multicéntricos y controlados con desenlaces clínicamente relevantes y evaluación de costo-efectividad[51,55,61].

La implementación de estrategias individualizadas, que incluyan el uso temprano de vasopresores no adrenérgicos y una terapia de fluidos más conservadora, podría mejorar el pronóstico, siempre que su seguridad y su eficacia sean confirmadas en estudios de alta calidad. La integración de la medicina de precisión, apoyada en biomarcadores y perfiles genéticos, permitirá optimizar la selección de tratamientos y reducir la exposición a intervenciones ineficaces. Este avance dependerá de la colaboración entre centros y del diseño de estudios traslacionales que conecten la fisiopatología con intervenciones aplicables a la práctica clínica[74].

Tabla 2 Opciones de tratamiento avanzadas para el manejo del shock séptico resistente a catecolaminas

Terapia	Mecanismo de acción	Indicaciones clínicas	Evidencia y recomendaciones	Referencias
Vasopresores no adrenérgicos	Incrementan la PAM mediante mecanismos no relacionados con catecolaminas	Usados cuando la NE es ineficaz sola	Recomendado por la CSS 2021 para dosis de NE $\geq$ 0,25-0,5 μg/kg/min	42
Vasopresina	Activa receptores V1 para vasoconstricción	Shock séptico con baja respuesta a catecolaminas	Efectiva para aumentar la PAM y reducir dosis de NE	43-45
Angiotensina II	Potente vasoconstrictor que actúa sobre receptores AT1	Shock resistente a catecolaminas	Aprobado en 2017, útil para lograr objetivos de PAM	11
Azul de metileno	Inhibe guanilato ciclasa soluble, reduce vasodilatación mediada por ON/cGMP	Shock vasodilatado resistente	Reduce requerimientos de vasopresores, mejora la PAM	46,47
Hidroxicobalamina	Inhibe la vasodilatación mediada por ON	Shock vasodilatado resistente a catecolaminas	Prometedora, especialmente en casos de toxicidad por cianuro	13,48,49
Corticosteroides	Mejoran la sensibilidad a vasopresores, reducen la producción de ON y citocinas	Insuficiencia de corticosteroides asociada a enfermedades críticas. Shock vasodilatado resistente a catecolaminas	Mejora la respuesta vasopresora, recomendada en shock severo o resistente	14,42,50
Terapias alternativas (hemoadsorción, ITP)	Mejoran el perfil inflamatorio y la perfusión	Shock séptico con fallo multiorgánico	Potencial beneficio en reducción de la carga de mediadores inflamatorios	51-58
Transfusión de plasma	Mejora la integridad endotelial	Shock séptico con daño endotelial significativo	Aunque sin cambios significativos en perfusión microvascular, sugiere beneficios endoteliales	59-61
Beta-bloqueadores (esmolol, landiolol)	Controlan la frecuencia cardíaca y reducen la inflamación sistémica	Shock séptico con alta demanda cardíaca o taquicardia	Asociados con reducción de mortalidad y mejoras en el manejo hemodinámico	64-67

cGMP: guanosina monofosfato cíclico; CSS: campaña de sobrevida de la sepsis; ITP: intercambio terapéutico de plasma; NE: norepinefrina; ON: óxido nítrico; PAM: presión arterial media.

Conclusiones

El shock séptico resistente a catecolaminas continúa siendo uno de los mayores desafíos en la medicina intensiva, con una alta mortalidad y una respuesta terapéutica compleja. El enfoque en vasopresores no catecolaminérgicos y corticosteroides ha mejorado los resultados, subrayando la importancia de un manejo adaptativo y agresivo.

Los biomarcadores como la angiotensina II y la presepsina están revolucionando el diagnóstico y el manejo del shock séptico, permitiendo intervenciones más precisas y orientadas. Su integración en la práctica clínica es esencial para avanzar hacia un tratamiento más dirigido y efectivo.

Innovaciones como la hemoadsorción, la transfusión de plasma y el ITP muestran potencial, pero requieren investigación adicional para confirmar su lugar en el manejo del

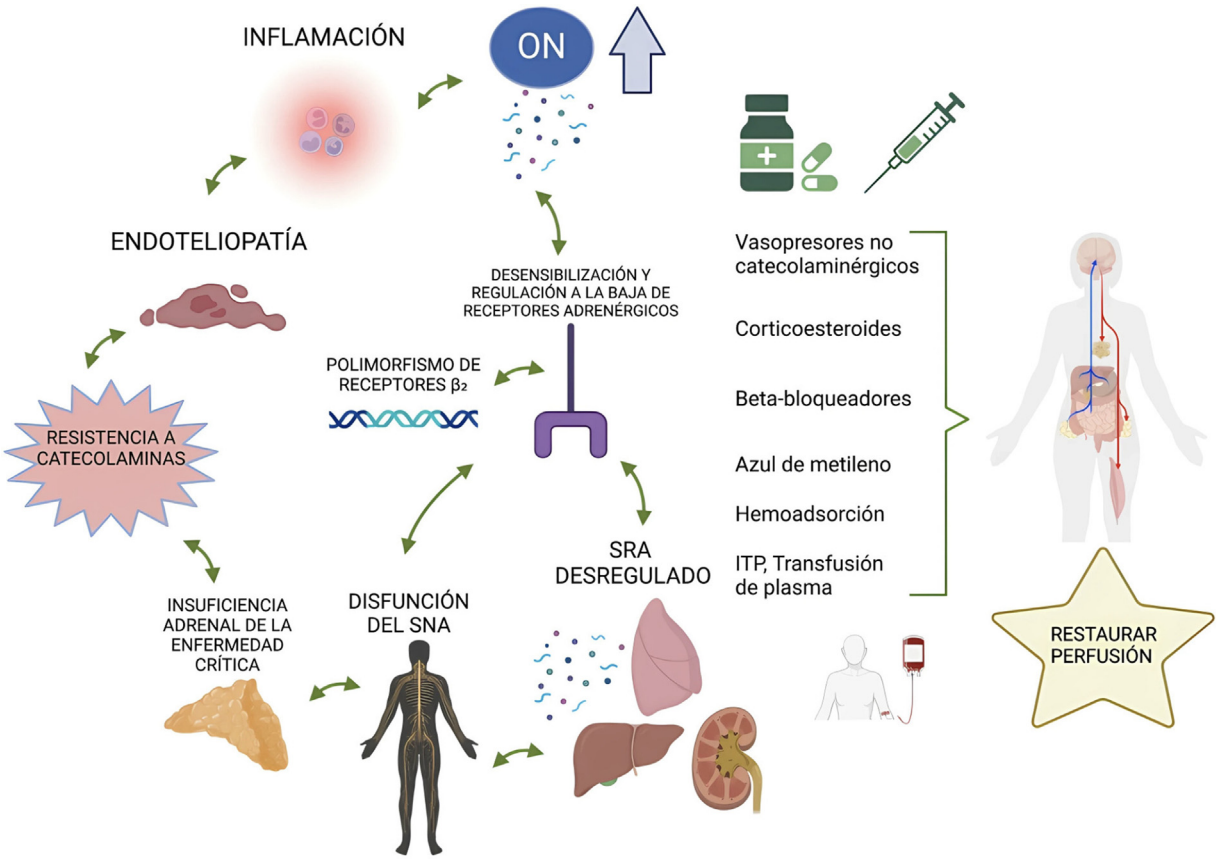


Figura 1 Mecanismos fisiopatológicos y estrategias terapéuticas clave en el manejo del shock séptico resistente a catecolaminas. ITP: intercambio terapéutico de plasma; ON: óxido nítrico; SNA: sistema nervioso autónomo; SRA: sistema renina-angiotensina.

shock séptico. La exploración continua de estas terapias podría abrir nuevas vías para mejorar la supervivencia.

A medida que enfrentamos los desafíos del shock séptico resistente a catecolaminas, es imperativo adoptar un manejo personalizado y basado en la evidencia. El avance en el conocimiento y las tecnologías médicas promete mejores estrategias para combatir esta condición mortal, alentando un futuro donde la personalización del tratamiento y la innovación continua proporcionen nuevas esperanzas para los pacientes críticamente enfermos.

Financiación

Este trabajo no recibió financiación externa.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial

Durante la elaboración de este manuscrito no se hizo uso de herramientas de inteligencia artificial generativa ni tecnologías asistidas por IA en ninguna etapa del proceso de redacción, edición ni organización del contenido. Todo el texto fue desarrollado íntegramente por los autores, quienes asumen plena responsabilidad por su precisión y originalidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos al equipo del Centro de Investigación Clínica del Hospital Pablo Arturo Suárez y al personal de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Inglés por su valioso apoyo académico y clínico durante la elaboración de esta revisión.

Bibliografía

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801–10 [consultado 6 Mar 2025]. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881.
2. Antonucci E, Polo T, Giovini M, Girardis M, Martin-Loeches I, Nielsen ND, et al. Refractory septic shock and alternative wordings: A systematic review of literature. J Crit Care. 2023;75:154258 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36706554/.
3. Zhu B, Jiang J, Yu H, Huang L, Zhou D. Effect of norepinephrine, vasopressin, and dopamine for survivals of the elderly with sepsis and pre-existing heart failure. Sci Rep. 2024;14:1948 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38253621/.

4. Barbosa Evora PR, Celotto AC, Sumarelli Albuquerque AA, Martinez Évora P. Endothelial dysfunction in distributive shock. En: Vasoplegic Endothelial Dysfunction. Springer; 2021. p. 45–51, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-74096-2_7 [consultado 5 Mar 2025].
5. Barth E, Radermacher P, Thiemermann C, Weber S, Georgieff M, Albuszies G. Role of inducible nitric oxide synthase in the reduced responsiveness of the myocardium to catecholamines in a hyperdynamic, murine model of septic shock. Crit Care Med. 2006;34:307–13 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16424707/.
6. Senatore F, Balakumar P, Jagadeesh G. Dysregulation of the renin-angiotensin system in septic shock: Mechanistic insights and application of angiotensin II in clinical management. Pharmacol Res. 2021;174:105916 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34597810/.
7. Enguix-Armada A, Escobar-Conesa R, de la Torre AG, de la Torre-Prados MV. Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin. Clin Chem Lab Med. 2016;54:163–8, http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2015-0243 [consultado 5 Mar 2025].
8. Venkatesh B, Khanna AK, Cohen J. Less is more: Catecholamine-sparing strategies in septic shock. Intensive Care Med. 2019;45:1810–2, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-019-05770-3 [consultado 5 Mar 2025].
9. Conrad M, Perez P, Thivilier C, Levy B. Early prediction of norepinephrine dependency and refractory septic shock with a multimodal approach of vascular failure. J Crit Care. 2015;30:739–43 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900257/.
10. Ma P, Liu J, Shen F, Liao X, Xiu M, Zhao H, et al. Individualized resuscitation strategy for septic shock formalized by finite mixture modeling and dynamic treatment regimen. Crit Care. 2021;25:243 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34253228/.
11. Chaba A, Zarbock A, Forni LG, Hästbacka J, Korneva E, Landoni G, et al. Angiotensin II for catecholamine resistant vasodilatory shock in patients with acute kidney injury: A post-hoc analysis of the ATHOS-3 Trial. Shock. 2024;63:88–93, http://dx.doi.org/10.1097/shk.0000000000002481 [consultado 5 Mar 2025].
12. Jakowenko ND, Murata J, Kopp BJ, Erstad BL. Influence of timing and catecholamine requirements on vasopressin responsiveness in critically ill patients with septic shock. J Intensive Care Med. 2022;37:1512–9, http://dx.doi.org/10.1177/08850666221081836 [consultado 5 Mar 2025].
13. Albertson TE, Chenoweth JA, Lewis JC, Pugashetti JV, Sandrock CE, Morrissey BM. The pharmacotherapeutic options in patients with catecholamine-resistant vasodilatory shock. Expert Rev Clin Pharmacol. 2022;15:959–76, http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2022.2110067 [consultado 5 Mar 2025].
14. Baykan S, Bicakcioglu M, Bulut N, Yucel N, Ersoy Y, Kibrislioglu Uysal N, et al. Hydrocortisone may act through the angiotensin II receptor-2 level in patients with catecholamine-resistant septic shock. Minerva Anestesiol. 2023;89:298–305, http://dx.doi.org/10.23736/S0375-9393.22.16766-0 [consultado 5 Mar 2025].
15. Lee JK, Lee S, Samide J, Chun C. 1661: Efficacy of early versus late addition of vasopressin to catecholamines in septic shock. Crit Care Med. 2020;48:806, http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000648548.86488.37 [consultado 5 Mar 2025 Mar 5];806-806.
16. Domizi R, Calcinaro S, Harris S, Beilstein C, Boerma C, Chiche JD, et al. Relationship between norepinephrine dose, tachycardia and outcome in septic shock: A multicentre evaluation. J Crit Care. 2020;57:185–90, http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.02.014 [consultado 5 Mar 2025].
17. Sacha GL, Lam SW, Wang L, Duggal A, Reddy AJ, Bauer SR. Association of catecholamine dose, lactate, and shock duration at vasopressin initiation with mortality in patients with septic shock. Crit Care Med. 2022;50:614–23, http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000005317 [consultado 5 Mar 2025].
18. Yao RQ, Xia DM, Wang LX, Wu GS, Zhu YB, Zhao HQ, et al. Clinical efficiency of vasopressin or its analogs in comparison with catecholamines alone on patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2020;11:563, http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.00563 [consultado 5 Mar 2025].
19. Zhong L, Ji XW, Wang HL, Zhao GM, Zhou Q, Xie B. Non-catecholamine vasopressors in the treatment of adult patients with septic shock — Evidence from meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. J Intensive Care. 2020;8:83, http://dx.doi.org/10.1186/s40560-020-00500-0 [consultado 5 Mar 2025].
20. Khan GM, Rashid RP, Ahmed T. Understanding the pathophysiology of vasoplegia following cardiopulmonary bypass: A comprehensive narrative review. Cardiovasc J. 2024;16:92–7, http://dx.doi.org/10.3329/cardio.v16i2.75079 [consultado 5 Mar 2025].
21. Kimmoun A, Ducrocq N, Levy B. Mechanisms of vascular hyporesponsiveness in septic shock. Curr Vasc Pharmacol. 2013;11:139–49 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://www.eurekaselect.com/article/49259.
22. Carrara M, Ferrario M, Bollen Pinto B, Herpain A. The autonomic nervous system in septic shock and its role as a future therapeutic target: A narrative review. Ann Intensive Care. 2021;11:80, http://dx.doi.org/10.1186/s13613-021-00869-7 [consultado 5 Mar 2025].
23. Levy B, Collin S, Sennoun N, Ducrocq N, Kimmoun A, Asfar P, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: From bench to bedside. Intensive Care Med. 2010;36:2019–29.
24. Belletti A, Landoni G, Lomivorotov VV, Oriani A, Ajello S. Adrenergic downregulation in critical care: molecular mechanisms and therapeutic evidence. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020;34:1023–41 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31839459/.
25. Nakada TA, Russell JA, Boyd JH, Aguirre-Hernandez R, Thain KR, Thair SA, et al. beta2-Adrenergic receptor gene polymorphism is associated with mortality in septic shock. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:143–9 [consultado 7 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19850944/.
26. Isac S, Isac T, Tanasescu MD, Pavel B, Andreescu CV, Badea AG, et al. The omics complexity in sepsis: The limits of the personalized medicine approach. J Pers Med. 2024;14:225 [consultado 7 Mar 2025]. Disponible en: https://www.mdpi.com/2075-4426/14/3/225/htm.
27. Bruning R, Dykes H, Jones TW, Wayne NB, Sikora Newsome A. Beta-adrenergic blockade in critical illness. Front Pharmacol. 2021;12:735841 [consultado 7 Mar 2025]. Disponible en: www.frontiersin.org.
28. De Montmollin E, Aboab J, Mansart A, Annane D. Bench-to-bedside review: β-Adrenergic modulation in sepsis. Crit Care. 2009;13:230 [consultado 7 Mar 2025]. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2784350/.
29. Kümpers P, Lukasz A, David S, Horn R, Hafer C, Faulhaber-Walter R, et al. Excess circulating angiopoietin-2 is a strong predictor of mortality in critically ill medical patients. Crit Care. 2008;12(R147) [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19025590/.
30. Chi Y, Yu S, Yin J, Liu D, Zhuo M, Li X. Role of angiopoietin/Tie2 system in sepsis: A potential

therapeutic target. Clin Appl Thromb Hemost. 2024;30, 10760296241238010. [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10921858/.

31. Piotti A, Novelli D, Meessen JMTA, Ferlicca D, Coppolecchia S, Marino A, et al. Endothelial damage in septic shock patients as evidenced by circulating syndecan-1, sphingosine-1-phosphate and soluble VE-cadherin: A substudy of ALBIOS. Crit Care. 2021;25:1–12, http://dx.doi.org/10.1186/s13054-021-03545-1 [consultado 5 Mar 2025].
32. Suzuki K, Okada H, Sumi K, Tomita H, Kobayashi R, Ishihara T, et al. Serum syndecan-1 reflects organ dysfunction in critically ill patients. Sci Rep. 2021;11:1–9 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41598-021-88303-7.
33. Sauer A, Stahl K, Seeliger B, Wendel-Garcia PD, Lehmann F, Schmidt JJ, et al. The effect of therapeutic plasma exchange on the inflammatory response in septic shock: A secondary analysis of the EXCHANGE-1 trial. Intensive Care Med Exp. 2025;13:18 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39951217/.
34. Chu X, Di C, Chang P, Li L, Feng Z, Xiao S, et al. Lactylated histone H3K18 as a potential biomarker for the diagnosis and predicting the severity of septic shock. Front Immunol. 2022;12:786666, http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.786666 [consultado 5 Mar 2025].
35. Kong C, Zhu Y, Xie X, Wu J, Qian M. Six potential biomarkers in septic shock: A deep bioinformatics and prospective observational study. Front Immunol. 2023;14:1184700, http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1184700 [consultado 5 Mar 2025].
36. Jiang S, Li Y, Zhao Y, Wu M, Mi B, Liu L, et al. Genetic polymorphisms, biomarkers and signaling pathways associated with septic shock: From diagnosis to therapeutic targets. Burns Trauma. 2024;12:tkae006, http://dx.doi.org/10.1093/burnst/tkae006 [consultado 5 Mar 2025].
37. Velissaris D, Zareifopoulos N, Karamouzos V, Karanikolas E, Pierrakos C, Koniari I, et al. Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker in sepsis. Cureus. 2021;13:e15019 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34150378/.
38. Geven C, Kox M, Pickkers P. Adrenomedullin and adrenomedullin-targeted therapy as treatment strategies relevant for sepsis. Front Immunol. 2018;9:292 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29520277/.
39. Marino R, Struck J, Maisel AS, Magrini L, Bergmann A, Somma SD. Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis. Crit Care. 2014;18:R34 [consultado 5 Mar 2025 Mar 5];Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24533868/.
40. Abasıyanık MF, Wolfe K, van Phan H, Lin J, Laxman B, White SR, et al. Ultrasensitive digital quantification of cytokines and bacteria predicts septic shock outcomes. Nat Commun. 2020;11:2607, http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-16124-9 [consultado 5 Mar 2025].
41. Coloretti I, Genovese A, Teixeira JP, Cherian A, Ferrer R, Landoni G, et al. Angiotensin II therapy in refractory septic shock: Which patient can benefit most? A narrative review. J Anesth Analg Crit Care. 2024;4:13 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10882873/.
42. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021;47:1181–247 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599691/.
43. Ferrer R, Castro P, Lorencio C, Monclou J, Marcos P, Ochagavia A, et al. Ten take-home messages on vasopressin use in critically ill patients. Med Intensiva. 2024;48:704–13 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39438184/.
44. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: The VANISH randomized clinical trial. JAMA. 2016;316:509–18 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27483065/.
45. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med. 2008;358:877–87 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18305265/.
46. Ibarra-Estrada M, Kattan E, Aguilera-González P, Sandoval-Plascencia L, Rico-Jauregui U, Gómez-Partida CA, et al. Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: A randomized controlled trial. Crit Care. 2023;27:1–10, http://dx.doi.org/10.1186/s13054-023-04397-7 [consultado 5 Mar 2025].
47. Zhao CC, Zhai YJ, Hu ZJ, Huo Y, Li ZQ, Zhu GJ. Efficacy and safety of methylene blue in patients with vasodilatory shock: A systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2022;9:950596 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9552293/.
48. Brokmeier HM, Seelhammer TG, Nei SD, Gerberi DJ, Mara KC, Wittwer ED, et al. Hydroxocobalamin for vasodilatory hypotension in shock: A systematic review with meta-analysis for comparison to methylene blue. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2023;37:1757–72 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37147207/.
49. Huang L, Huang Q, Ma W, Yang H. Understanding hemodynamic incoherence: Mechanisms, phenotypes, and implications for treatment. Shock. 2024;63:342–50 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://journals.lww.com/shockjournal/fulltext/2025/03000/understanding_hemodynamic_incoherence__mechanisms,.2.aspx.
50. Vélez-Páez JL, Torres-Carpio D, Avellanas-Chavala ML. Esteroides, sepsis y shock séptico: de la plausibilidad biológica a la evidencia actual. Revisión narrativa. Acta Colomb Cuid Intensivo. 2025;25:261–370.
51. Heymann M, Schorer R, Putzu A. Mortality and adverse events of hemoadsorption with CytoSorb® in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Anaesthesiol Scand. 2022;66:1037–50 [consultado 6 Ago 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35788557/.
52. Orban C, Bratu A, Agapie M, Borjog T, Jafal M, Sima RM, et al. To hemoadsorb or not to hemoadsorb — Do we have the answer yet? An updated meta-analysis on the use of CytoSorb in sepsis and septic shock. Biomedicines. 2025;13:180 [consultado 6 Ago 2025]. Disponible en: https://www.mdpi.com/2227-9059/13/1/180/htm.
53. Steindl D, Schroeder T, Krannich A, Nee J. Hemoadsorption in the management of septic shock: A systematic review and meta-analysis. J Clin Med. 2025;14:2285 [consultado 6 Ago 2025]. Disponible en: https://www.mdpi.com/2077-0383/14/7/2285/htm.
54. Kogelmann K, Hübner T, Drüner M, Jarczak D. Impact of CytoSorb hemoadsorption therapy on fluid balance in patients with septic shock. J Clin Med. 2024;13:294, http://dx.doi.org/10.3390/jcm13010294 [consultado 5 Mar 2025 Mar 5].
55. Kuklin V, Sovershaev M, Bjerner J, Keith P, Scott LK, Thomas OMT, et al. Influence of therapeutic plasma exchange treatment on short-term mortality of critically ill adult patients with sepsis-induced organ dysfunction: A systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2024;28:12 [consultado 6 Ago 2025]. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10768220/.

56. Keith PD, Wells AH, Hodges J, Fast SH, Adams A, Scott LK. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: A single-center experience. Crit Care. 2020;24:518, http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03241-6 [consultado 5 Mar 2025 Mar 5].
57. Dietrich M, Hölle T, Lalev LD, Loos M, Schmitt FCF, Fiedler MO, et al. Plasma transfusion in septic shock — A secondary analysis of a retrospective single-center cohort. J Clin Med. 2022;11:4367 [consultado 6 Ago 2025]. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9369152/.
58. Chen JJ, Lai PC, Lee TH, Huang YT. Blood purification for adult patients with severe infection or sepsis/septic shock: A network meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care Med. 2023;51:1777–89 [consultado 6 Ago 2025]. Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2023/12000/blood_purification_for_adult_patients_with_severe.14.aspx.
59. Scheck M, Velten M, Klaschik S, Soehle M, Frede S, Gehlen J, et al. Differential modulation of endothelial cell function by fresh frozen plasma. Life Sci. 2020;254:117780.
60. Kravitz MS, Kattouf N, Stewart IJ, Ginde AA, Schmidt EP, Shapiro NI. Plasma for prevention and treatment of glycocalyx degradation in trauma and sepsis. Crit Care. 2024;28:1–8, http://dx.doi.org/10.1186/s13054-024-05026-7 [consultado 5 Mar 2025].
61. Clausen NE, Meyhoff CS, Henriksen HH, Lindhardt A, Pott FC, Lunen TB, et al. Plasma as endothelial rescue in septic shock: A randomized, phase 2a pilot trial. Transfusion (Paris). 2024;64:1653–61 [consultado 7 Ago 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38973502/.
62. Clausen NE, Meyhoff CS, Henriksen HH, Lindhardt A, Pott FC, Lunen TB, et al. Plasma as endothelial rescue in septic shock: A randomized, phase 2a pilot trial. Transfusion (Paris). 2024;64:1653–61, http://dx.doi.org/10.1111/trf.17939 [consultado 5 Mar 2025].
63. Kelly EJ, Ziedins EE, Carney BC, Moffatt LT, Shupp JW. Endothelial dysfunction is dampened by early administration of fresh frozen plasma in a rodent burn shock model. J Trauma Acute Care Surg. 2024;97:520–8, http://dx.doi.org/10.1097/TA.0000000000004373 [consultado 5 Mar 2025].
64. Ge CL, Zhang LN, Ai YH, Chen W, Ye ZW, Zou Y, et al. Effect of β-blockers on mortality in patients with sepsis: A propensity-score matched analysis. Front Cell Infect Microbiol. 2023;13:1121444 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://www.stata.com/.
65. Rehberg S, Frank S, Černý V, Cihlář R, Borgstedt R, Biancofiore G, et al. Landiolol for heart rate control in patients with septic shock and persistent tachycardia. A multicenter randomized clinical trial (Landi-SEP). Intensive Care Med. 2024;50:1622–34 [consultado 5 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39297945/.
66. Vásquez-Tirado GA, Quispe-Castañeda CV, Meregildo-Rodríguez ED, Cuadra-Campos M, Segura-Plasencia NM, Arbayza-Avalos YK, et al. Association of beta blockers and mortality in adults with septic shock: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial. Front Med (Lausanne). 2024;11:1448573, http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2024.1448573 [consultado 5 Mar 2025].
67. Vazgiourakis V, Mantzarlis K, Makris D. Landiolol in patients with septic shock. Intensive Care Med. 2024;51:221, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-024-07706-y [consultado 7 Mar 2025].
68. Mokhlesian M, Heydari F, Boskabadi SJ, Baradari AG, Ajami A, Alizadeh-Navaei R. The effect of dexmedetomidine on inflammatory factors and clinical outcomes in patients with septic shock: A randomized clinical trial. Clin Ther. 2025;47:e9–17 [consultado 7 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39638724/.
69. Ezz AL-regal AR, Ramzy EA, Allah Atia AA, Emara MM. Dexmedetomidine for reducing mortality in patients with septic shock: A randomized controlled trial (DecatSepsis). Chest. 2024;166:1394–405 [consultado 7 Mar 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39004217/.
70. Huang H, Li Q, Lin Q, Gong Z, Chen L, Chen F, et al. The relationship between dexmedetomidine administration and prognosis in patients with sepsis-induced coagulopathy: A retrospective cohort study. Front Pharmacol. 2024;15:1414809 [consultado 7 Mar 2025]. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11300284/.
71. Huang X, He C. The efficacy of dexmedetomidine for septic shock: A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine. 2023;102:e34414 [consultado 7 Mar 2025]. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10476718/.
72. Wang C, Chen Q, Wang P, Jin W, Zhong C, Ge Z, et al. The effect of dexmedetomidine as a sedative agent for mechanically ventilated patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2021;8:776882 [consultado 7 Mar 2025]. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8711777/.
73. Dargent A, Bourredjem A, Jacquier M, Bohe J, Argaud L, Levy B, et al. Dexmedetomidine to reduce vasopressor resistance in refractory septic shock: α2 Agonist Dexmedetomidine for REfractory Septic Shock (ADRESS): A double-blind randomized controlled pilot trial. Crit Care Med. 2025;53:e884–96 [consultado 7 Mar 2025]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/389439613_Dexmedetomidine_to_Reduce_Vasopressor_Resistance_in_Refractory_Septic_Shock_a2_Agonist_Dexmedetomidine_for_REfractory_Septic_Shock_ADRESS_A_Double-Blind_Randomized_Controlled_Pilot_Trial.
74. Coloretti I, Tosi M, Biagioni E, Busani S, Girardis M. Management of sepsis in the first 24 hours: Bundles of care and individualized approach. Semin Respir Crit Care Med. 2024;45:503–9, http://dx.doi.org/10.1055/s-0044-1789185 [consultado 5 Mar 2025].